UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 25

Contribution à l'Etude des Rémissions de la Leucémie aiguë

(Rémissions spontanées et Rémissions dues à l'exsanguino-transfusion)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Mai 1949

PAR

Jean PHILIPPE

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL ..... *Président*

ANDRIEU .... } *Assesseurs*

GADRAT ..... }

GERAUD..... }

BAZEX ..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1949

Jean PHILIPPE

Contribution à l'Etude
des Rémissions de la Leucémie aiguë
(Rémissions spontanées et Rémissions
dues à l'exsanguino-transfusion)

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.

1949, in-8° (56 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 25)

Jean PHILIPPE

Contribution à l'Etude
des Rémissions de la Leucémie aiguë
(Rémissions spontanées et Rémissions
dues à l'exsanguino-transfusion)

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.

1949, in-8° (56 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 25)

Jean PHILIPPE

Contribution à l'Etude
des Rémissions de la Leucémie aiguë
(Rémissions spontanées et Rémissions
dues à l'exsanguino-transfusion)

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.

1949, in-8° (56 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 25)

Jean PHILIPPE

Contribution à l'Etude
des Rémissions de la Leucémie aiguë
(Rémissions spontanées et Rémissions
dues à l'exsanguino-transfusion)

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.

1949, in-8° (56 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 25)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Contribution à l'Etude

des

Rémissions de la Leucémie aiguë

(Rémissions spontanées

et Rémissions dues à l'exsanguino-transfusion)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 25

Contribution à l'Etude des Rémissions de la Leucémie aiguë

(Rémissions spontanées et Rémissions dues à l'exsanguino-transfusion)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Mai 1949

PAR

Jean PHILIPPE

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL ..... *Président*

ANDRIEU .... } *Assesseurs*

GADRAT ..... } *Assesseurs*

GERAUD..... } *Assesseurs*

BAZEX ..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD, CLERMONT — MM. RISPAL, LAFFORGUE — MM. MERIEL, GARIPUY — MM. RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		VALLOIS. LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL. R.
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MERIEL
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie		BAISSET.
Anatomie		COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	MM.	POULHÈS ch. f.
Histologie		BIMES, ch. de f.
Médecine		GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Chirurgie		GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.).
Obstétrique		PONTONNIER ch.f.
Odonto-Stomatologie		CADENAT.
Ophtalmologie		DEODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Pharmacie		COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme	DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes		GUILHEM.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique		BOUISSET.
Microbiologie		BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose		MOREL L. DAMBRIN (P.)
Parasitologie		LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie		BAISSET.
Bactérioologie et Hygiène		LAPORTE.
Urologie		LHEZ.
Ophtalmologie		DEODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngol		CLAUX.
Secrétaire de la Faculté		ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE

Le Docteur PHILIPPE

A MA MERE

Ce travail n'est qu'un faible mais affectueux hommage pour tout ce dont je suis redevable à tous deux.

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Raymond SOREL

Professeur de clinique médicale infantile et de puériculture

Qui a inspiré et dirigé notre travail avec une bienveillante sollicitude. Nous l'assurons de toute notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur de Bactériologie
Hygiène et Médecine Sociale

En témoignage de notre sincère gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en siégeant à notre jury et pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté durant nos études.

Monsieur le Professeur Agrégé J. GADRAT

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a guidé de ses précieux conseils. Qu'il trouve ici l'expression de toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé GERAUD

Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions de l'attention qu'il a bien voulu porter à nos travaux.

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de cours à la Faculté

Dont nous avons suivi l'enseignement avec grand intérêt.

A LA MEMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR DALOUS

Qui nous a témoigné en toutes circonstances une affectueuse sympathie et dont la perte subite nous a causé une très grande peine.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

A TOUS NOS AMIS

INTRODUCTION

Jusqu'à une période récente, la leucémie aiguë ou leucose aiguë était considérée comme une affection rare qui présentait une évolution aiguë et rapide, à marche progressive et sans rémission, inexorablement mortelle en quelques semaines.

Mais à l'heure actuelle, cette conception doit être remaniée, les progrès du diagnostic clinique, et l'influence du traitement par la transfusion sanguine ont permis une meilleure connaissance de cette redoutable maladie.

La leucémie aiguë est en effet fréquente. — Rien n'est plus trompeur au point de vue clinique que la leucémie aiguë qui peut revêtir le masque de très nombreuses affections. Pour la diagnostiquer, il n'existe qu'un seul critère hématologique : la présence de leucoblastes dans le sang ou la moëlle osseuse, associée à une anémie intense et progressive.

Aussi de nombreux cas étiquetés angine nécrotique, agranulocytose, purpura hémorragique, anémie fébrile voire même : septicémie, diphtérie maligne, tuberculose ou rhumatisme malin, ressortissent en réalité à la leucose. Pour Debré (12) « la leucose aiguë doit être considérée comme une des maladies les plus couramment observée parmi les hémopathies graves de l'enfance ».

De plus si l'évolution rapide progressive et sans rémission est souvent rencontrée, il convient de souligner que :

1. — *Dans un assez grand nombre de cas, la leucose reste latente ou évolue à bas bruit pendant de longs mois*, les poussées fébriles sont appelées grippe, les douleurs osseuses : rhumatisme mais jamais un examen hématologique complet n'est pratiqué en face de symptômes aussi banaux, c'est seulement pendant l'épisode terminal où la leucémie revêt l'aspect aigu classique que l'on a recours à l'hémogramme et au myelogramme et que le diagnostic est porté.

Le terme de leucémie aiguë est donc impropre : cette affection n'est pas toujours aiguë, et n'est pas toujours leucémique, les formes leucopéniques se révélant fréquentes, c'est pourquoi le terme de leucose maligne employé par Fauvert Mallarme et Petit (18) nous paraît le plus justifié.

2. — *La marche des leucoses n'est pas toujours irrémédiablement progressive et sans rémissions.* Parfois, en effet, surtout sous l'influence des transfusions sanguines, et même sans qu'aucun traitement vraiment efficace n'ait été mis en œuvre, se produisent des détentes pouvant aller jusqu'à la *rémission complète clinique et hématologique.*

Donc dans certains cas, l'évolution est temporairement reversible : alors que la gravité des signes cliniques présageait une fin très proche, une véritable résurrection se produit, et parfois même, quand la rémission est d'assez longue durée, le malade paraît guéri. Malheureusement quoiqu'aucun signe clinique et hématologique ne permette de déceler une persistance de la maladie, il reste toujours un leucosique qu'une rechute emportera.

C'est à l'étude de ces rémissions que se bornera notre travail.

CHAPITRE PREMIER

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES RÉMISSIONS AU COURS DES LEUCOSES MALIGNES

Les rémissions observées sont plus ou moins importantes.

Il n'est pas très rare de noter au cours de l'évolution d'une leucose, une amélioration clinique avec meilleur état général, chute de la température, arrêt des hémorragies, disparition plus ou moins complète des signes physiques (splénomégalie, hépatomégalie, signes buccopharyngés, taches purpuriques, polyadénopathies), accompagnée d'une amélioration hématologique, mais les leucoblastes persistent dans le sang ou uniquement dans la moëlle osseuse. C'est alors la *simple Détente.*

Exceptionnellement dans les cas les plus favorables tous les signes cliniques disparaissent et le tableau hématologique redevient normal.

Il s'agit d'une *Rémission vraie.*

Entre la détente très légère et la rémission complète tous les intermédiaires sont retrouvés.

Existe-t-il des facteurs favorisants dans la génèse de ces rémissions ?

L'âge du malade ne semble jouer aucun rôle.

Sur 26 cas de rémission, 12 malades étaient des enfants ou des adolescents de moins de 16 ans, 14 étaient des adultes.

Il en est de même de la forme clinique de la maladie ; tous les grands caractères cliniques de la leucose se retrouvent :

— la gravité de l'état général avec température élevée, abattement, prostation ;

— les signes fonctionnels avec les douleurs osseuses, les hémorragies ;

— les signes physiques avec l'hépato-splenomégalie, les signes buccopharyngés, les polyadénopathies ;

— toutes les formes viscérales : forme cardiaque et rhumatismale, forme pleurétique ;

— et même une forme panviscérale : cardiaque, pleurale, rénale et hépatosplénique.

La forme hématologique de la leucose ne paraît pas non plus avoir une influence.

Debré (12) a très justement décrit 3 types schématiques de formule sanguine dans la leucose.

Premier type. — Formule leucémique leucoblastémique :

Le nombre de leucocytes est augmenté dépassant largement 10.000 et pouvant atteindre 500.000 par mm³ et même dépasser ce chiffre.

Le pourcentage des leucoblastes varie entre 50 et 99 %, le pourcentage des polynucléaires est diminué mais le chiffre absolu par mm³ est normal ou augmenté.

Deuxième type. — Formule aleucémique leucoblastémique :

Le nombre des globules blancs est normal ou diminué jusqu'à 2.000, 3.000 par mm³.

Le pourcentage des leucoblastes oscille entre 1 et 70 %.

Les granulocytes sont très diminués en pourcentage et en valeur absolue.

Les lymphocytes sont en nombre normal ou légèrement diminué mais moins que celui des polynucléaires.

Troisième type. — Formule leucopénique aleucoblastémique et agranulocytaire: c'est la cryptoleucémie.

Le nombre des leucocytes est très diminué et inférieur à 2.000, il n'y a pas de leucoblastes dans le sang. En valeur absolue la diminution porte surtout sur le nombre des granulocytes.

Seul le myélogramme en révélant un fort pourcentage de cellules souches, permet de porter le diagnostic de leucose maligne.

Si certaines leucoses restent leucémiques ou leucopéniques durant toute leur évolution, d'autres à début leucopénique deviennent leucémiques et inversement, on peut même observer des poussées leucémiques en nombre variable au cours d'une forme leucopénique.

Les cas de leucose à rémission que nous avons pu retrouver dans la littérature répondent à tous les types de formule sanguine : 8 cas sont du premier type, 14 du deuxième et 4 du troisième. Nous ne noterons donc qu'une prédominance de la forme aleucémique et leucoblastémique. Le nombre et la proportion des leucoblastes ainsi que les variations de ces deux chiffres n'ont pas une valeur pronostique absolue en ce qui concerne l'amélioration ou l'aggravation d'une leucose, ces modifications hématologiques ne peuvent être interprétées favorablement que lorsqu'elles accompagnent une nette détente clinique.

Le degré de l'anémie, son accentuation ou sa diminution progressive ont à notre avis le plus de valeur.

Seule la thérapeutique mise en œuvre joue un rôle indéniable.

Contre une maladie si désarmante de très nombreux traitements ont été tentés.

L'immense majorité s'est révélée inefficace : la Radiothérapie, le Radiumthérapie, les Benzols, les injections de Colchicine intramédullaire (J. Bernard), la malariathérapie

(Luccherini Tomaso), les injections intraveineuses de saccharate de fer (Oberling et Wolf), la splenectomie (Muhsam), les nucléotides de pentose, les extraits hépatiques, et, plus récemment la pénicillothérapie n'ont aucun rôle dans la genèse de ces rémissions.

Seul, l'apport de sang étranger (transfusion sanguine simple et son perfectionnement l'exsanguino-transfusion) a provoqué dans certains cas, une très nette amélioration.

Sur 26 observations de rémission on en note 20 où les malades avaient été transfusés.

Cependant, il ne faudrait pas croire que les détentes et les rémissions de la leucose maligne sont dûes uniquement à la transfusion, elles font partie aussi de l'évolution spontanée de certaines leucoses qui n'ont été soumises à aucune thérapeutique efficace.

Nous diviserons donc notre étude en 2 parties. —

— Les rémissions et détentes spontanées ;

— Les rémissions thérapeutiques survenues dans les cas où le malade été transfusé.

CHAPITRE II

LA RÉMISSION SPONTANÉE

L'aphorisme « post hoc ergo propter hoc » est souvent trompeur ; incontestablement en effet, dans un certain nombre de cas, la détente passagère voire même la rémission complète qui sont attribuées à des thérapeutiques diverses se seraient produites si aucun traitement autre que le repos n'avait été mis en œuvre.

Ces rémissions spontanées sont très rares, cependant leur existence est indéniable. Déjà Naegeli dans son ouvrage de 1912 (38) signale que des rémissions (Troje, Mixa, Benjamin et Sluka) ont pu être observées mais les considère comme très exceptionnelles.

En l'absence de transfusion, les détentes sont toutefois beaucoup plus fréquentes que les rémissions complètes.

1. — La détente

La détente ou rémission incomplète se traduit dans le cours de la leucose par une amélioration clinique inattendue qui peut parfois, mais rarement, simuler le tableau d'une guérison apparente et par une amélioration hématologique beaucoup plus lente et progressive, mais qui reste toujours incomplète : la présence de leucoblastes dans l'hémogramme ou le myélogramme seul, signe toujours la persistance de la leucose. La durée de cette détente est courte et ne dépasse pas un mois.

Suivant que cette amélioration porte surtout soit sur les signes cliniques, soit sur les signes hématologiques de la maladie la détente est dite clinique ou hématologique.

Voici un exemple de détente spontanée :

Quoique la rémission n'est pas été complète et que des leucoblastes aient toujours persisté dans le sang du petit malade il est particulièrement significatif car il s'agissait d'une forme grave panviscérale avec atteinte pleurale, rénale, hépatique et splénique où une amélioration nette s'est produite en l'espace de 10 jours.

Le 6 *février* 1948 *entre dans le service de Médecine Infantile de M. le Professeur* SOREL, *le jeune* M. D... *âgé de* 9 *ans.*

Il n'y a rien de particulier à noter dans ses antécédents.

La maladie dont il est atteint actuellement semble remonter à mai 1947.

— A ce moment-là, le petit malade dont la santé était parfaite commence à se plaindre de céphalées violentes dans la région temporale considérées au début comme des équivalents comitiaux mais que le gardénal améliore très peu.

— De plus, cet enfant présente de la fragilité capillaire. Le moindre choc provoque des ecchymoses importantes sans aucune relation avec l'importance du traumatisme reçu.

Le 10 *décembre* 1947 *:* Le petit malade présente une rhinopharyngite avec amygdalite d'allure banale qui régresse rapidement.

Le 20 *décembre* 1947 *:* C'est un tableau de bronchite subaiguë qui domine.

Le 30 *décembre* 1947 *:* Aggravation.

On note :

— un œdème de la face et des lombes ;

— une dyspnée importante avec épanchement léger de la base droite ;

— de l'oligurie et de l'albuminerie.

Le 8 *janvier* 1948 *:* amélioration nette : disparition des œdèmes, urines abondantes mais persistance de l'épanchement pleural, une ponction pleurale retire un liquide séro-fibrineux à réaction de Rivalta positive et contenant de très nombreux lymphocytes.

Le 15 *janvier* 1948 *:* Le tableau clinique est modifié par l'apparition d'algies subites et violentes, au niveau du genou droit, mais ces douleurs ne s'accompagnent d'aucun phénomène fluxionnel ; on ne note en effet ni rougeur, ni chaleur,

ni tuméfaction d'aucune sorte. La température est à 38°. Sous l'effet du salicylate (5 gr. pendant 3 jours), ces phénomènes douloureux régressent rapidement.

Le 20 janvier 1948 : C'est au niveau du genou gauche que les algies se manifestent, elles subissent la même évolution sous l'effet du même traitement.

Le 25 janvier 1948 : Reprise légère de la température, augmentation de l'épanchement pleural qui intéresse les 2 plèvres avec prédominance à droite, hépatomégalie et ballonnement abdominal.

La cuti-réaction se révèle tout à fait négative.

Le 2 février 1948 : Une radioscopie et une radiographie montrent :

— un épanchement pleural droit remontant très haut ;
— un épanchement pleural gauche beaucoup plus léger ;
— les battements cardiaques sont très peu visibles en radioscopie.

Le 4 février 1948 : Augmentation notable de la dyspnée et ascension thermique à 39°.

Le Médecin traitant décide alors le 6 février 1948, le transfert du petit malade à l'hôpital de Purpan, dans le service de M. le Professeur Sorel.

A l'entrée l'examen montre :

— Une atteinte marquée de l'état général : l'enfant est très pâles, très dyspnéique, sa température est de 39°, son pouls bat à 130. On est frappé par la bouffissure du visage, le ballonnement de l'abdomen, l'œdème malléolaire.

— Au point de vue pulmonaire : la polypnée importante se rattache à un épanchement pleural bilatéral prédominant nettement à droite que révèle la percussion et l'auscultation et que confirme la vue des clichés radiographiques.

— Au point de vue cardiovasculaire : les bruits du cœur sont assourdis et rapides. La tension artérielle est à 11 - 7.

— Le foie très augmenté de volume, descend dans la fosse iliaque droite, il est très douloureux à la palpation.

— La rate très douloureuse, facilement palpable déborde de deux travers de doigts le bord inférieur des fausses côtes.

— L'abdomen est ballonné mais il n'y a pas d'ascite.

— On note en outre des microadénopathies inguinales mais absence d'adénopathies axillaires et cervicales.

— Les urines sont rares et albumineuses.

— Le thorax du malade est marbré par une anormale circulation collatérale.

Au prime abord 2 diagnostics peuvent être discutés :

— Soit une tuberculose pulmonaire mais la négativité de la cuti-réaction constitue un argument sérieux contre cette hypothèse.

— Soit plus vraisemblablement une maladie de Bouillaud : les arthralgies fugaces salicylosensibles étayant ce diagnostic.

Mais devant la pâleur cireuse du malade, l'importance de l'hépato-splénomégalie notre attention est attirée sur la possibilité d'une hémopathie : en effet, un examen hématologique, (1) nous permet de porter le diagnostic de leucose maligne à forme polyviscérale :

Hbg = 70 %.
Hématies : 3.500.000 par mm³.
Leucocytes : 96.000 par mm³.

Hémogramme :

cellules souches non différenciées	90 %
lymphocytes	3 %
polynucléaires neutrophiles	6 %
métamyélocytes neutrophiles	1 %

Le temps de saignement est de 2 minutes 1/2.
Le temps de coagulation de 9 minutes.

Les cellules souches observées sont très difficiles à classer dans la lignée cellulaire :

— Ce sont des cellules jeunes et elles possèdent tous les caractères d'immaturité et d'indifférenciation.

— Le noyau est volumineux, le cytoplasme très réduit et le rapport nucléo-cytoplasmique très voisin de l'unité, on note l'absence de granulations cytoplasmiques, le noyau est clair rose violacé, sa chromatine est finement granuleuse, il est creusé de nucléoles très clairs pouvant atteindre le nombre de 5 à 6 par noyau.

Mais ce sont des cellules malades qui présentent :

1° Des altérations du cytoplasme qui est :

— soit totalement absent ;

— soit réduit à un cercle périnucléaire très basophile ou à un mince croissant coiffant le noyau.

Il n'est visible nettement qu'en faisant varier la vis micrométrique du microscope ;

— soit enfin, plus étendu, avec un anneau périphérique plus basophile le contour des cellules est alors plus régulier. Mais ce cytoplasme est alors souvent vacuolisé et parfois même décollé ayant l'aspect d'une languette bleue rattachée au noyau par une de ses extrémités.

(1) M. le Docteur Salvador a bien voulu nous guider de ses précieux conseils dans toutes ces recherches hématologiques. Nous lui exprimons ici notre reconnaissance.

2° Des altérations du noyau : les contours nucléaires sont irréguliers, le noyau est tomentueux, segmenté, émettant parfois des sortes de pseudopodes.

La taille de ces cellules varie entre 15 et 20 microns environ.

Toutefois, à côté de ces cellules monstrueuses que nous avons décrites existent dans la proportion de 1 pour 4 environ, des cellules plus petites, nucléolées elles aussi, présentant un cytoplasme très réduit mais des contours plus réguliers, un noyau moins clair, des nucléoles plus petits.

Toutes ces cellules sont à notre avis des parahémocytoblastes.

Le myélogramme présente lui aussi la même prédominance des cellules souches.

— Sur 200 cellules on trouve :

parahémocytoblastes = 189 — myélocyte 1 — polyneutro 1 — polyéosino 1.

lymphocytes 2

proérythroblaste 1 — normoblastes : basophile 1 — polychromatophile 1 — acidophiles 3.

Une ponction pleurale pratiquée à droite le 12 février, ramène un liquide séro-fibrineux visqueux à réaction de Rivalta négative ; nous pratiquons une coloration de May Grunwald - Giemsa après étalement du culot de centrifugation.

Sur la lame on peut voir :

1° de nombreuses hématies ;

2° des lymphocytes beaucoup plus nombreux encore, de petite taille, ce sont des microlymphocytes de dimensions inférieures à celles des globules rouges et très souvent réduits à un noyau très foncé à chromatine dense ;

3° enfin, dispersées parmi ces lymphocytes ou réunies en îlots et surtout massées sur les bords de l'étalement des cellules beaucoup plus caractéristiques ;

— leur taille est bien supérieure à celle des lymphocytes (3 à 4 fois),

— leur noyau est clair, rose violacé avec des nucléoles nombreux, les contours de ces noyaux sont irréguliers, souvent polyédriques, parfois il semble « éclaté » émettant des prolongements.

Le cytoplasme est souvent absent ou réduit à un croissant basophile.

Nous reconnaissons là, les caractères des cellules souches sanguines mais dans le liquide pleural elles semblent encore plus altérées et ne sont plus prédominantes ; ici ce sont les lymphoblastes qui sont les plus nombreux.

L'examen cytologique des urines qui sont rares et albumineuses montre :

— A l'état frais : des hématies, des cylindres hématiques

et leucocytiques, et des cellules mononuclées parmi lesquelles certaines sont de dimensions plus grandes.

— Une coloration de May Grunwald-Giemsa permet de retrouver ces hématies, ces lymphocytes et aussi quelques cellules souches très altérées.

L'état du petit malade s'aggrave entre temps :

— La température qui s'était maintenue pendant 6 jours autour de 38° monte brutalement à 40° — le 13 février, malgré l'institution de la pénicillothérapie.

L'enfant présente : un œdème généralisé, une dyspnée intense à caractère paroxystique, une rate et un foie énormes, des urines très rares, un cœur arythmique et des bruits du cœur sourds.

— La mort paraît imminente.

C'est pourquoi, toute thérapeutique s'avérant illusoire l'enfant est rendu à sa famille et quitte l'hôpital le 14 février.

Mais une lettre du médecin traitant nous apprend qu'au bout de 4 ou 5 jours après son départ de Toulouse, donc vers le 20 février l'état du malade s'est progressivement amélioré :

— L'œdème a complètement disparu ainsi que la dyspnée.

— L'hépatosplénomégalie a aussi entièrement regressé.

— Les urines sont claires et abondantes.

— Le cœur est redevenu normal.

— L'épanchement pleural est presque résorbé.

Au point de vue général :

— L'enfant jouit d'un excellent appétit, se lève et joue.

— Il reste apyrétique.

Le 29 février, un examen hématologique pratiqué par le laboratoire du service de Médecine Infantile, montre une amélioration mais une persistance de l'hyperleucocytose et de la présence de cellules souches.

— Hématies : 4.000.000 par mm^3 ;

— Leucocytes : 44.000 par mm^3 ;

— Hémogramme : cellules souches : 19 — myélocytes : 6 — métamyélocytes : 4 — polynucléaires neutrophiles : 33 — polyéosinophile : 1 — basophile : 1 — lymphocytes : 32 — monocytes : 3 pour cent leucocytes.

Cette détente durait depuis 34 jours, quand le 25 mars 1948 la rechute se produit avec reprise de la dyspnée correspondant à un accroissement rapide de l'épanchement pleural. L'importance de cette dyspnée nécessite une thoracentèse évacuatrice de 700 cc. Correlativement les volumes du foie et de la rate augmentent rapidement.

L'anurie survient et le décès le 30 mars 1948.

2. — La rémission complète

Les exemples de rémission spontanée complète sont fort rares.

Nous n'avons retrouvé que 6 cas dans la littérature.

Nous allons les résumer brièvement :

Observation I. — Lambin — (30)

Garçonnet de 10 ans. Vu pour la première fois le 25 juillet 1934, il est atteint de syndrome de diathèse hémorragique grave à prédominance d'épistaxis.

Etat fébrile, légère gingivite, spénomégalie.

Examen hématologique : Hématies 1.200.000 ; Leucocytes 4.200, dont 54 1/3 % de cellules immatures pathologiques : myéloblastes, leucoblastes, cellules de Rieder et cellules de Ferrata ou hémohistoblastes.

Le 29 août, rémission clinique mais l'anémie persiste (2.790.000 hématies) ainsi que la leucopénie (3.000 leucocytes).

Toutefois on ne retrouve qu'un leucoblaste à l'examen approfondi de la lame. La rémission n'est complète au double point de vue clinique et hématologique que le 24 octobre.

Cette rémission dure 5 mois, jusqu'en février 1935 où l'état général s'aggrave, puis l'anémie et la leucoblastémie réapparaissent.

Le décès survient le 3 juin 1935 à la suite d'hémorragies incoercibles.

Observation II. — Dustin — (7)

Enfant de 3 ans.

Evolution en 3 phases :

Première phase agranulocytaire ;

Deuxième et troisième : leucosiques.

1° Phase et premier séjour à l'hôpital : température : 38°,8, purpura discret, rate palpable. Sang : anémie : 1.100.000 globules rouges.

Leucopénie : 1.600 globules blancs avec granulopénie à 28 %.

Pas de formes anormales dans l'hémogramme sauf 1 à 2 % de myéloblastes.

La moëlle osseuse est pauvre en cellule nuclées.

En l'espace d'un mois : amélioration remarquable — la température redevient normale — l'anémie et la leucopénie disparaissent, ainsi que les formes immatures.

La moëlle est riche et normale.

La première rémission dure 1 mois.

2° Phase et deuxième séjour à l'hôpital :

Pâleur, fièvre, douleurs articulaires, amygdalite nécrotique, rate palpable.

Sang : anémie, leucopénie, granulopénie, 8 % de leucoblastes.

Moëlle : 68 % de leucoblastes.

L'évolution se fait vers une normalisation clinique et hématologique rapide.

La deuxième rémission dure un mois et demi.

Troisième phase terminale :

Fièvre élevée, adénopathies, hépatosplénomégalie.

Anémie et hyperleucocytose à 31.400 avec 69 % de leucoblastes.

A l'autopsie la moëlle osseuse fémorale est infiltrée de cellules souches.

Observation III. — Jackson — Parker Robb et Curtiss 1931 (25)

Homme de 35 ans, entré à l'Hôpital le 9 novembre 1929.

Depuis une semaine : asthénie profonde, gingivorragies, hémorragie rectale la veille de son entrée.

Examen : pâleur, prostration, température à 37°,8, pouls à 90, gingivite et gingivorragies, adénopathies cervicales bilatérales, splénomégalie, 3 ecchymoses sur la face externe de la jambe droite.

La rectoscopie montre une masse saignante juste au-dessus du sphincter.

Sang : Hématies : 3.120.000, Leucocytes : 11.200 avec 90 % de cellules souches.

Traitement par l'acide adénylique.

L'état du malade empire. Le 16 novembre : température : 40°,5, la mort paraît imminente.

Mais à partir du 17 amélioration clinique, elle est complète le 24 novembre.

L'amélioration hématologique est plus lente : le nombre des leucocytes atteint 55.000 le 27 novembre puis redescend brutalement à 3.200 le 10 décembre et ce n'est que le 12 décembre que le sang se révèle entièrement normal.

Rémission complète d'une durée de 4 mois 1/2.

Mais à partir du 25 avril 1930, récidive leucémique (75.000 leucocytes) et leucoblastémique (79 % de leucoblastes).

Décès le 5 mai 1930.

Observation IV. — Jackson — 1934 (26)

Homme de 45 ans.

Depuis une semaine : gingivorragies et ecchymoses sur la cuisse, hémorragie rectale la veille de son entrée à l'hôpital.

Examen : pâleur extrême, température 37°,8, pouls 90, gingivorragies, épistaxis, hémorragie rectale, 3 ecchymoses sur la face externe de la jambe droite, la rectoscopie montre une masse molle saignante au-dessus du sphincter.

Hématologie — Hématies : 2.100.000 — Leucocytes : 1.000 dont 100 % de cellules souches.

Traitement par les nucléotides de pentose.

La rémission clinique s'installe rapidement mais ce n'est que graduellement pendant une période de 6 semaines que le sang redevient normal.

Une rémission complète d'une durée de 5 mois est suivie d'une rechute mortelle leucémique et leucoblastémique (80 % de leucoblastes).

Observation V. — Jackson — 1936 (27)

Homme de 35 ans, entré à l'hôpital le 9 novembre (l'année n'est pas précisée).

Depuis 3 semaines fièvre intermittente.

Examen : pâleur, prostration, température à 39°,5, gingivorragies, splénomégalie, large ecchymose sur la cuisse gauche.

Sang : Hématies : 3.500.000 — Leucocytes : 3.500, 100 % de cellules souches.

L'état du malade reste très grave pendant plusieurs jours, mais une soudaine amélioration clinique a lieu avec disparition de tous les signes, l'amélioration hématologique est plus longue à s'établir, le chiffre des leucocytes tombe à 1.000, puis monte à 55.000 pour redescendre à 1.000 et augmenter de nouveau ensuite.

Ce n'est qu'un mois après la rémission clinique que le sang redevient complément normal à tous les points de vue.

Une rémission complète de 5 mois est suivie d'une rechute mortelle fin avril.

Remarque : Ces 3 observations de Jackson appellent une réserve importante, car, bien que considérées dans plusieurs articles comme 3 cas différents et malgré les variations hématologiques, les différences d'âge du malade et les dates éloignées de leur publication, elles paraissent concerner un seul et même cas, il y a trop de ressemblances cliniques (obser. III et IV), trop de coïncidences dans les dates (obser. I et III) ainsi que dans la durée de la rémission (5 mois dans les 3 cas).

Observation VI — Louis Diamond *rapportée par* Jackson (27)

Fillette de 3 ans, entrée à l'hôpital à la suite de gingivorragies durant depuis 3 semaines.

Sa température est de 40°,5.

Sang : Hématies : 2.300.000 — Leucocytes : 3.100 — 91 % de cellules souches dans l'hémogramme.

Les tableaux clinique et hématologique redeviennent rapidement normaux et pendant 2 mois la rémission est complète. Mais au bout de ce laps de temps, une rechute mortelle a lieu.

Fauvert, Mallarmé et Petit (18) citent 3 autres cas de rémission spontanée complète chez un homme pendant un an, et chez deux enfants pendant deux mois et demi ; mais ils n'en donnent aucune description.

Ces auteurs relatent en outre le cas d'une femme de 62 ans, porteuse d'une énorme splénomégalie découverte pour la première fois en 1943 et chez laquelle en 1944 l'examen du sang et de la moëlle osseuse ne décelait aucune anomalie. En 1945, une nouvelle ponction sternale ramena une moëlle bourrée de cellules leucosiques typiques, le sang restant normal.

En 1947, la malade est toujours en bon état en dehors de son énorme splénomégalie chronique. Les ponctions de la moëlle et de la rate, révèlent la persistance des cellules leucosiques alors que le sang est toujours indemne de toute invasion cellulaire anormale.

Cette malade n'a subi aucun traitement.

Enfin Turck (49) aurait observé la guérison d'un malade porteur d'une angine fébrile rebelle avec hyperleucocytose (16.000), ayant presque uniquement dans sa formule des cellules lymphoïdes atypiques et très grosses. Le diagnostic fatal de leucémie aiguë fut porté, mais la guérison a été observée par la suite. Peut-être s'agissait-il d'une angine à monocytes ?

3. — Analyse de ces observations de détentes et de rémissions spontanées

Dans ces formes de leucose à rémission, la maladie semble évoluer par poussées aiguës, le plus souvent 2, très rarement 3 : cette poussée se traduit par une augmentation de la température, et une aggravation des signes cliniques et hématologiques. Puis survient la détente. Mais, si l'amélioration clinique s'opère rapidement, en 10 jours environ, la normalisation hématologique s'établit beaucoup plus lentement et s'échelonne sur un mois et plus ; si une nouvelle poussée ne se produit pas avant ce délai, le sang est débarrassé de tous les éléments immatures et les hématies et les leucocytes sont revenus à un chiffre normal : la rémission est complète.

Mais si, au contraire, éventualité beaucoup plus fréquente, la deuxième attaque n'attend pas le temps nécessaire au rétablissement d'un tableau hématologique normal, on n'assistera qu'à une simple détente.

Une question se pose alors : la transfusion sanguine peut-elle retarder cette rechute et créer ainsi des rémissions complètes de longue durée ?

Ceci nous amène à étudier les rémissions thérapeutiques.

CHAPITRE III

LA RÉMISSION THÉRAPEUTIQUE

La grande majorité des auteurs que nous avons consultés pense que seules la transfusion sanguine simple et l'exsanguino-transfusion présentent une certaine efficacité dans le traitement des leucoses.

Nous allons donc étudier les principaux cas de rémissions survenues au cours de leucémies aiguës ainsi traitées et essayer de tirer une conclusion.

1. — Rémissions survenues au cours de leucoses malignes traitées par la transfusion sanguine simple

Technique de la Transfusion

La plupart des auteurs emploient le sang frais directement fourni par les donneurs, mais certains d'entre eux (Benard et Mallarme (2) ; Croizat, Revol, Viallet et Morel (11) préfèrent avoir recours au sang citraté.

La dose totale varie aussi, soit de petites doses, soit des doses considérables, administrées en une ou deux fois ou bien en petites transfusions quotidiennes

Caractères des Rémissions

Les formes de rémissions que nous avons relevées peuvent se résumer en 3 types principaux.

1° *Rémisions brèves incomplètes* qui se rapprochent des simples détentes.

2° *Rémissions complètes et prolongées* d'une durée de plus de 3 mois mais où la récidive mortelle s'est produite.

3° *Rémissions parfaites et très prolongées* où l'on n'a pas noté de récidives après 20 mois et où l'on peut parler de guérison.

1. — Rémissions du premier type : nous avons pu retrouver 9 observations.

Observation I. — Debré (12)

Petit garçon de 3 ans 1/2, présentant fin juillet 1941 une anémie fébrile aiguë avec hémorragies et hypertrophie adéno-splénique.

Anémie intense (900.000 hématies par mm^3) ;

Leucopénie (2.600 leucocytes par mm^3) ;

Agranulocytose (7 % de polynucléaires).

La ponction sternale seule permet de conclure à la leucose aiguë (20 % de leucoblastes).

Donc forme leucopénique, aleucoblastémique et agranulocytaire.

Le traitement institué fut une transfusion de 75 centimètres cubes.

Rémission de 1 mois : mois d'août.

Rémission clinique complète mais rémission hématologique incomplète malgré la disparition de l'anémie, de la leucopénie, et de l'agranulocytose. La leucoblastose médullaire persiste.

La 2^{me} poussée se produit en septembre, et emporte le malade ; cette deuxième poussée est anémique, leucémique et leucoblastémique.

Observation II. — Ledieu — Baudelot — Brenet (33)

Garçonnet de 4 ans. — Début en septembre 1945 : fièvre, pâleur, épistaxis, adénopathies cervicales.

Le 29 septembre : pâleur, température à 39°, pouls à 150, polymicroadénopathies axillaires, cervicales, inguinales ; splénomégalie.

Sang : hématies : 800.000, leucocytes : 2.500, agranulocytose (4 % de polynucléaires), leucoblastose (3 % de cellules souches).

Moëlle osseuse pauvre en cellules avec une forte réaction lymphocytaire (75 %) et 20 % de lymphoblastes.

Traitement : 2 transfusions sanguines de 40 cc. chacune, par voie sternale, les 2 et 3 octobre et une injection de 100.000 unités de pénicilline.

Une culture de sang de moëlle est positive et révèle la présence de nombreux colibacilles.

Rémision d'une durée de 1 mois et demi à partir du 9 octobre. Mais rémission incomplète : l'anémie persiste, ainsi que la leucoblastose médullaire (2 %).

Les cellules souches qui avaient disparu de l'hémogramme y réapparaissent le 8 novembre.

Deuxième poussée anémique, leucémique et leucoblastémique à partir du 27 novembre et décès le 3 décembre 1945.

Observation III. — Aubertin — Hebert et Reinert (1)

Enfant de 2 ans 1/2. — Début le 18 mai 1944 : température élevée, asthénie, pâleur, amygdalite aiguë, splénomégalie, hématomes au niveau des membres inférieurs, pétéchies sur la face, douleurs abdominales, petites hématuries, mœlena.

Examen hématologique le 15 juin : anémie (2.560.000 hématies), hyperleucocytose (870.000 leucocytes), leucoblastose (90 %).

Traitement : transfusion sanguine de 200 cc. le 30 juin.

Rémission d'une durée de 6 jours : 48 heures après la transfusion le 2 juillet résurrection complète, la splénomégalie a disparu.

Le 3 juillet : Hématies : 3.050.000 — Leucocytes : 3.400, 60 % de polynucléaires et seulement 1 % de leucoblastes

La deuxième poussée survient à partir du 6 juillet, elle est anémique, leucémique et leucoblastémique.

Une deuxieme transfusion de 70 cc. est inopérante, le décès se produit le 3 août.

Observation IV. — Cattan (10).

Femme de 52 ans.

Entrée à l'hôpital en juin 1947 : fièvre, pâleur, splénomégalie légère.

Examen hématologique : anémie, hyperleucocytose, (400.000) ; leucoblastose (90 %).

Myélogramme constitué par une nappe homogène de leucoblastes.

Traitement : 36 transfusions de 150 cc. soit au total : 5 l. 400 et 60 millions d'unités de pénicilline.

Rémission de 1 mois à partir du début août : complète clinique et hématologique, (sang et moëlle normaux).

Deuxième poussée : hypertrophie de la parotide et des glandes lacrymales, adénopathies cervicales.

Traitée par des transfusions massives d'un litre puis de 750 cc. de sang frais, une intolerance progressive oblige à faire uniquement 250 cc. mais l'amélioration est loin d'être complète au moment de la publication.

Observation V. — Kienle (28)

Malade présentant de la fièvre, des hémorragies, de l'anémie, de l'hyperleucocytose (100.000), l'hémogramme est constitué par 90 % d'hémocytoblastes, le myélogramme par une nappe presque homogène d'hémocytoblastes.

Traitement : petite transfusion et vitamine K.

Rémission après 3 semaines, d'une durée de 2 semaines : les hémocytoblastes ont disparu du sang circulant, dans le myélogramme leur nombre n'est que de 1.8 %, mais de nombreuses cellules présentent des corps d'Auer.

Deuxième poussée mortelle.

Observation VI. — Croizat — Revel — Viallet — Morel (11)

Femme de 59 ans, entrée à « Grange Blanche » le 17 février 1946.

Depuis fin décembre 1945 : syndrome grippal avec asthénie, courbature, toux, rhinopharyngite, gingivite et douleurs articulaires, ainsi qu'une altération progressive de l'état général.

Examen clinique à l'entrée : température à 39°, pâleur, œdème palpébral, adénopathies, hépatosplénomégalie, ecchymoses et papules violacées évoquant les leucémides.

Examen hématologique : anémie (2.900.000), leucopénie (1.500). Hémogramme : nombreux lymphocytes pathologiques rappelant les microhémocytoblastes — Myélogramme : 93 % de cellules jeunes.

Traitement : 11 perfusions de sang frais citraté au total : 4 litres 100.

Rémission de 1 mois à partir du 9 mars : l'hémogramme et le myélogramme se révèlent normaux, toutefois, le 18 mars, apparaissent des leucémides qui disparaissent sous l'effet des Rayons X.

La deuxième poussée survient à partir du 5 avril, décès le 4 mai, malgré 7 nouvelles perfusions sanguines.

Observation VII. — Micheli et Penati (35)

Fillette de 12 ans 1/2.

Depuis 3 mois : anémie fébrile avec hépatosplénomégalie, adénopathies cervicales et ecchymose labiale.

Examen hématologique : anémie, leucopénie, granulopénie et leucoblastose à 12 %.

Thérapeutique : une transfusion sanguine de 320 cc.

Rémission de 1 mois incomplète au point de vue clinique car la splenomégalie persiste et au point de vue hématologique car on retrouve une anémie modérée et une leucoblastose sanguine à 2 %.

La deuxième poussée est mortelle malgré une deuxième transfusion.

Observation VIII. — Piercé (44)

Fillette de 3 ans 1/2.

Depuis 6 semaines : fièvre, pâleur, polyadénopathies, hépatosplénomégalie.

Examen du sang : Anémie, leucopénie et leucoblastose à 56 %.

Traitement : 3 transfusions représentant un total de 530 centimètres cubes.

Rémission d'une durée de 3 mois, incomplète car la splénomégalie et l'anémie persistent.

Deuxième poussée mortelle.

Observation IX. — Piercé (44)

Fillette de 12 ans.

Anémie fébrile et angine, leucopénie et leucoblastose.

Trois rechutes séparées par 2 détentes passagères, la troisième rechute est mortelle.

2. — Rémissions du deuxième type : 7 observations dans la littérature.

Observation I. — Henning (23)

Femme de 47 ans.

Depuis 3 semaines environ, état grippal avec fièvre et asthénie.

Entrée à l'hôpital le 14-3-1935 : température à 40°,9, amaigrissement considérable, somnolence.

Examen hématologique : anémie (1.270.000 hématies) et leucopénie : le nombre des leucocytes oscille entre 800 et 3.000.

Si l'hémogramme ne comporte que 1 % de myéloblastes, par contre, le myélogramme renferme une très forte proportion de ces cellules.

Traitement : 3 transfusions.

Rémission de 3 mois complète. Le 26-4-35, une deuxième ponction sternale ramène à peine 1 % de myéloblastes.

La rechute commence le 28 juillet 1935 et la mort survient le 1er août 1935. L'autopsie confirme le diagnostic de leucémie aiguë à myéloblastes.

Observation II. — Paroulek (41)

Femme de 41 ans.

Début remontant au 5 février 1926 : fièvre, gingivorragie,

pâleur, asthénie, pétéchies sur les mollets, adénopathies cervicales, arthralgies violentes dans les articulations tibio-tarsiennes.

Entrée en clinique le 15 avril 1926.

Signes cliniques : pâleur, fétidité de l'haleine, angine nécrotique, splénomégalie, souffle systolique cardiaque.

Signes hématologiques : anémie (1.510.000 hématies), leucopénie (1.340 leucocytes), agranulocytose et myéloblastose à 51 %.

Traitement : première transfusion de 710 cc. le 1er mai. Deuxième transfusion de 500 cc. le 6 mai.

Malgré une aggravation le 23 mai (fièvre, arthralgies), l'amélioration est complète le 9 juin.

Rémission de six mois et demi, clinique et hématologique, mais pas de myélogramme pratiqué.

Deuxième poussée à Noël 1926. — Anémique, leucémique et myéloblastique (81 %). — Décès le 12 février 1927.

Observation III. — Whitby et Christie (51)

Femme de 44 ans.

Première attaque : à la suite d'une « grippe », convalescence longue, 10 jours après fièvre, céphalées, lassitude, signes pulmonaires aux 2 bases, adénopathies cervicales gingivite et amygdalite.

Sang : hématies : 2.500.000 ; leucocytes : 22.000 ; monocytose à 73 %, myéloblastose à 6 %.

Traitement : 2 transfusions de 400 cc.

Première rémission d'une durée de 11 semaines avec persistance d'une anémie et d'une mononucléose légères.

Deuxième attaque avec fièvre, prostration, ulcération buccale traitée par une nouvelle transfusion.

Deuxième rémission de 5 mois : rémission complète, la seule anomalie est la lymphocytose de l'hémogramme (60 %).

Troisième attaque terminale d'une durée de 10 jours : anémique et leucémique, avec 42 % de cellules souches considérées comme des monoblastes.

Observation IV. — Benard et Mallarmé (2)

Homme de 61 ans.

Début remonte à février 1944 où une grippe est suivie d'une convalescence très longue ; en avril : pâleur, amaigrissement, souffle anémique.

Le 31 juillet : hématies : 2.700.000. — Leucocytes ou plutôt cellules nuclées : 4.000.

Hémogramme : 66 % de cellules souches et 84 erythroblastes pour 100 leucocytes.

Myélogramme : nappe de leucoblastes.

L'état général s'aggrave, la température monte à 39° et le malade entre à Laennec le 31 août 1944.

Traitement : en 1 mois : 16 perfusions soit de sang de conserve, soit de sang frais, au total 4 litres 100.

La résurrection clinique se fait en 8 jours.

La rémission hématologique s'échelonne sur 2 mois 1/2 : le 15 décembre 1944, le sang est absolument normal.

Rémission d'une durée de 3 mois, suivie par une récidive mortelle.

Observation V. — Marcus (35)

Homme de 58 ans.

Depuis 9 semaines : anorexie, pâleur, température légère, douleurs et tuméfactions polyarticulaires.

Entre à l'hôpital le 5 mai 1930.

Signes cliniques : température à 39°,4, amygdalite, hypertrophie cardiaque, râles au niveau des bases pulmonaires, hépatosplénomégalie.

Examen hématologique : hématies : 2.500.000, leucocytes : 6.400.

Hémogramme : 24 % de myéloblastes et 22 % de monocytes considérés plutôt comme des myéloblastes, soit donc 46 % de cellules immatures.

Traitement : Transfusion.

Le 19 juin, rémission clinique. — le 22 juillet le sang est tout à fait normal à son tour.

Rémission complète de 10 mois.

Deuxième poussée à partir du 9 mai 1931 : anémique, leucémique et myéloblastémique et décès le 12 juin 1931.

Observation VI. — Flinn (19)

Fillette de 4 ans.

Depuis 4 semaines : inappétence, fatigue, fièvre irrégulière.

Le 18 novembre 1932 : examen clinique : pâleur, température à 38°,9, polyadénopathies, splénomégalie.

Examen hématologique : hématies : 2.000.000 le nombre de leucocytes varie entre 11.000 et 700.

Formule : 64 % de petits lymphocytes qui sont des cellules immatures avec un noyau de grandeur anormale.

Traitement : 2 transfusions de 200 cc.

La rémission clinique se produit fin décembre et la rémission hématologique le 23 janvier 1933.

Rémission de 4 mois, complète mais pas de ponction sternale.

Deuxième poussée à partir du 15 mai 1933 : anémique et leucémique : mort le 15 juin.

Observation VII. — Mœschlin (37)

Homme de 23 ans.

Signes cliniques : fièvre, angine, adénopathies cervicales, hépatosplénomégalie.

L'examen du sang ne révèle que de la leucopénie et de l'agranulocytose, le myélogramme, par contre, renferme 90 % de paramyéloblastes.

Traitement : plusieurs transfusions et nucléotides de pentose.

Rémission d'une durée de 5 mois.

Rechute suivie de 2 autres rémissions d'une durée de trois mois.

3. — Rémissions du troisième type : Les leucémies aiguës guéries : 2 cas seulement.

Observation I. — Gloor (21)

Homme de 49 ans.

Depuis le 28 juin 1927 : maux de gorge, troubles légers de la déglutition, plusieurs hémorragies buccales, stomatite, légères ascensions fébriles.

Entre à l'hôpital à Zurich le 23 août.

Examen clinique : mauvais état général, température à 39°,3, pâleur cireuse, gingivite ulcéreuse et gingivorragies, adénopathies sous-maxillaires et sus-claviculaires. —Hépato-splénomégalie.

Examen hématologique : hématies : 2.760.000 ; leucocytes : 15.800 ; myéloblastes : 91 %.

Evolution :

23 et 25 août : radiothérapie des gencives et de la rate.

26 août : amélioration, température : 37°,5, diminution du nombre des leucocytes.

29 août : mésothorium intraveineux et 3 septembre irradiation de la rate.

Mais aggravation : le nombre des myéloblastes monte à 94.800.

Le 5 septembre : Première transfusion de 360 cc. suivie d'une amélioration avec chute du nombre des myéloblastes.

Le 14 septembre : Deuxième transfusion de 420 cc. ; par la suite le nombre de globules blancs tombe à 11.200, il n'y a plus de myéloblastes visibles sur la lame de sang.

L'amélioration se précise et se complète malgré une phase leucopénique (955 leucocytes) le 27 septembre.

En janvier 1928, après un séjour de deux mois en haute montagne, le malade est complètement guéri, son sang est normal.

Deux ans après le dernier examen, le malade est revu, il n'y a pas eu récidive, on ne note rien d'anormal ni au point de vue clinique, ni au point de vue hématologique.

Observation II. — Decourt — André — Guillemin (13)

Jeune homme de 19 ans, entré à l'hôpital le 6 juillet 1945.

Depuis un mois, à la suite d'un ictère léger disparu rapidement : fatigue, amaigrissement, anémie qui s'aggravent progressivement.

Examen à l'entrée : pâleur extrême, asthénie profonde, mais ni angine, ni hémorragies ni adénopathies. Le foie et la rate sont normaux.

Examen hématologique : hématies : 1.000.000 ; leucocytes : 1.600. La formule sanguine montre une lymphocytose à 66 %, le 12 juillet on trouve 6 % de leucoblastes, le myélogramme montre alors l'envahissement de la moëlle par des cellules leucoblastiques.

L'évolution est marquée par une aggravation de l'état général et une ascension thermique à 40°.

Toutefois, on peut noter une amélioration hématologique progressive.

Le traitement consiste en transfusions quotidiennes de 250 cc. (10 litres en 2 mois) et en injections de 1.200.000 unités de pénicilline en 12 jours.

Fin août : début de l'amélioration clinique qui se poursuit en septembre.

25 octobre 1945 : le malade est hématologiquement et cliniquement guéri.

En juin 1947 : 20 mois après le début de la rémission, le malade n'a pas eu de rechute.

Monsieur le Professeur Decourt, que nous tenons à remercier vivement, nous a aimablement communiqué la suite de l'observation.

Depuis la date de la publication (juin 1947), plusieurs médullogrammes et de nombreux examens hématologiques fournissent des résultats normaux.

Le dernier examen hématologique datant de décembre 1948 est également normal.

L'examen général ne révèle à cette date aucun signe pathologique. En particulier la splénomégalie discrète qui persistait au moment de la publication a entièrement disparu. Il s'agit donc d'une guérison.

2. — Rémissions survenues au cours des leucoses malignes traitées par l'exsanguino-transfusion

L'exsanguino-transfusion est le remplacement total ou partiel du sang d'un sujet par le sang d'autres sujets.

Bernard et Bessis furent les promoteurs de cette thérapeutique dans les leucoses malignes. Ces auteurs avaient remarqué que dans cette affection le plus grand nombre de rémissions se produisait à la suite de transfusions sanguines abondantes et eurent l'idée d'étendre aux leucoses ce traitement par l'exsanguino-transfusion déjà employé dans l'ictère hémolytique des nouveaux nés et dans les intoxications graves.

Technique de l'exsanguino-transfusion

L'exsanguino-transfusion comprend 2 opérations : l'injection du sang des donneurs et la soustraction du sang du malade, qui doivent être simultanées et égales.

Au point de vue quantitatif : le calcul et l'expérience ont permis d'établir le pourcentage de sang étranger présent dans la circulation du sujet en fonction de la quantité de sang injecté.

Wiener et Wexler (52) ont établi que si l'on injectait :

1 volume de sang du sujet le pourcentage de sang transfusé dans l'organisme était de 63 %, 2 ;

2 volumes de sang du sujet le pourcentage de sang transfusé dans l'organisme était de 86 % ;

3 volumes de sang du sujet le pourcentage de sang transfusé dans l'organisme était de 95 %.

En pratique, l'injection de 2 fois la masse sanguine du malade réalise le remplacement optimum.

Cette masse sanguine est donnée par le poids du sujet divisé par 13 : P/13.

Au point de vue qualitatif : tous les donneurs doivent être isogroupes.

Au point de vue technique proprement dite : on utilise le catheter en matière plastique de DIAMOND.

Chez le grand enfant et l'adulte, après dénudation d'une veine du pli du coude, le catheter est introduit jusqu'au confluent veineux de la base du cou ; il suffit alors avec une seringue à deux voies type Tzanck, de pratiquer l'échange des sangs.

Chez le jeune enfant, le catheter est introduit de préférence par la crosse de la saphène interne.

Cette description technique montre les difficultés auxquelles se heurte la généralisation de cette thérapeutique car de grandes quantités de sang et une véritable cohorte de donneurs sont nécessaires, d'autant plus que les exsanguino-transfusions doivent souvent être répétées. C'est chez l'enfant que sa réalisation est le plus aisée.

Action thérapeutique

Malgré tous ces inconvénients, l'exsanguino-transfusion mérite d'être employée le plus souvent possible dans le traitement des leucoses. Son action est bien supérieure à celle des transfusions sanguines ordinaires, les rémissions observées sont plus fréquentes, plus longues, plus complètes.

Le cas princeps de rémission par l'exsanguino-transfusion est dû à BESSIS et à BERNARD (6)

Petit garçon de 6 ans : entré à l'hôpital le 2 octobre.

Du 15 août au 15 septembre : pâleur, douleurs du flanc droit s'étendant au membre supérieur et au membre inférieur droits. Hépatomégalie nette.

A partir du 15 septembre : aggravation rapide : gingivorragie, douleurs de la bouche, fétidité de l'haleine.

Adénomégalies cervicales et axillaires, hépatosplénomégalie, œdème palpébral, ascension thermique à 39° puis à 40°.

200.000 unités de pénicilline pendant 3 jours n'ont aucun effet.

Examen à l'entrée le 2 octobre :

Signes cliniques : pâleur cireuse, température 40°,8, ecchymoses nombreuses, adénopathies cervicales et axillaires. Hépatosplénomégalie.

Signes hématologiques : Hématies : 1.370.000 — Leucocytes : 86.400. — Hémogramme : 98 % de lymphoblastes.

Myélogramme : 99 % de lymphoblastes.

Evolution :

Le 2 octobre au soir : première exsanguino-transfusion (injection 1.000 cc. — soustraction : 800 cc.) suivie d'une amélioration de l'état général, mais persistance de 97 % de lymphoblastes dans le sang.

Le 6 octobre : deuxième exsanguino-transfusion : 3 l, 5 de sang injectés (3 fois masse sanguine donc 95 % de remplacement). Elle provoque une rémission clinique complète et une amélioration sanguine (46 % de lymphoblastes).

Le 23 octobre : Troisième exsanguino-transfusion de 3 litres, 5 à la suite d'une petite fébricule, suivie d'une nouvelle amélioration.

Le 31 octobre : le sang et la moëlle sont normaux. Hématies : 4.600.000 ; leucocytes : 5.000.

Nous ne savons pas s'il y a eu récidive.

Bien que l'on ne bénéficie pas d'un recul suffisant, les rechutes paraissent de règle dans les leucoses ainsi traitées, mais, d'après Jean Bernard (3), leurs symptômes sont très divers : dans un cas une leucocytose à polynucléaires a précédé la reprise lymphoblastique, dans un autre, une leucose dont l'évolution initiale était très aiguë, a pris, lors de la rechute, la marche lente et les grosses adénopathies de la leucose lymphoïde chronique.

D'autre part, de nombreuses leucoses ne sont sensibles qu'à des exsanguino-transfusions répétées ou même ne tirent de ce traitement aucune amélioration :

Chez un malade d' Olmer (40), 6 exsanguino-transfusions pratiquées en 2 mois, n'eurent aucune action sur les troubles profonds de l'hématopoièse. Les hémogrammes et les myélogrammes ne furent nullement influencés. Au début seulement, ce traitement ne provoqua qu'une amélioration passagère de l'état général avec augmentation légère du nombre des hématies.

Quand elles se produisent, les rémissions ne sont pas toujours longues et complètes, les rémissions courtes et incomplètes sont fréquentes, en outre la rechute est rarement influencée par l'exsanguino-transfusion.

L'observation qu'à bien voulu me communiquer M. le Professeur Sorel est parfaitement significative à cet égard. En outre, l'évolution de cette leucose illustre clairement le mode d'action de l'exsanguino-transfusion ; à la suite de ce

traitement on assiste en premier lieu à une amélioration d'une durée de 3 ou 4 jours due à l'action palliative de remplacement, en deuxième lieu à une aggravation avec retour du tableau clinique initial, et, enfin, en dernier lieu à une amélioration progressive aboutissant à la rémission due à l'action antileucosique du sang transfusé, pour se terminer hélas au bout de quelques mois très brefs par la reprise évolutive implacable du processus.

Mlle D..., âgée de 17 ans.

Aucun antécédent pathologique personnel ou héréditaire.

Début vers le 5 novembre 1948, par asthénie, algies diffuses et fébricules.

Le 11 novembre, purpura cutané fébrile à 39°. On pense à un purpura infectieux. Pas de signes méningés.

Le 17 novembre : purpura généralisé (pétéchies), métrorragies, quelques taches purpuriques sur la face interne des joues. Splénomégalie importante. Pas de lésions amygdaliennes. Le médecin traitant appelle en consultation le Professeur Sorel, qui porte le diagnostic de leucose aiguë et pratique un hémogramme.

Polynucléaires neutrophiles : 4 % ; Lymphoblastes : 3 % ; Prolymphocytes : 10 % ; Lymphocytes : 83 pour cent.

Le 19 novembre : état aggravé : hématémèses ; métrorragies abondantes ; nouvelles poussées purpuriques.

La malade est transportée en clinique à Toulouse.

Numération globulaire : hématies : 2.200.000 ; Leucocytes : 88.000.

Formule sanguine : polynucléaires neutrophiles : 1 p. 100, cellules souches : 24 p. 100, lymphoblastes : 17 p. 100, prolymphocytes : 17 p. 100, lymphocytes : 37 p. 100.

Taux de l'hémoglobine : 50 %. Valeur globulaire : 1,12.

Le 20 novembre : Quelques troubles oculaires (hémorragies rétiniennes en nappe à l'examen du fond d'œil).

Transfusion de 400 cc.

Le 21 novembre : exsanguino-transfusion de 7 litres de sang ayant entraîné des phénomènes de choc.

Le soir même recoloration de la peau et des muqueuses. Pas de nouvelles hématémèses, les métrorragies persistent, mais la rate a diminué des 4/5, elle n'est plus percutable que sur 3 travers de doigt.

Le 22 novembre 1948 : examen hématologique :

---

(1) Je tiens à remercier vivement M. le Docteur de Boissezon qui m'a aimablement communiqué tous les résultats des examens hématologiques.

Numération globulaire : Hématies : 3.740.000. Leucocytes : 2.700.

Formule sanguine : polyneutro : 62 % ; lymphocytes : 37 % ; lymphoblastes : 1 %.

Taux de l'hémoglobine : 90 %. Valeur globulaire : 1,2. Plaquettes : 35.000 au mm³.

Temps de saignement : 8 minutes. Temps de coagulation : 7 minutes.

Après 3 à 4 jours d'amélioration spectaculaire, l'état s'aggrave à nouveau. Reprise de l'anémie, lipothymies, les hématémèses reprennent, les métrorragies n'ont pas cessé.

Le 27 novembre 1948 : examen hématologique :

Numération globulaire : hématies : 1.000.000 ; leucocytes : 1.200.

Formule sanguine : polyneutro : 25 p. 100 ; éosino : 1 p. 100 ; baso : 1 p. 100 ; myélocytes : 1 p. 100 ; cellules souches : 3 p. 100 ; lymphoblastes : 5 p. 100 ; lymphocytes : 63 p. 100.

Taux de l'hémoglobine : 40 %. Valeur globulaire : 2 ; plaquettes : 27.000 au mm³.

Temps de saignement supérieur à 35 minutes. Temps de coagulation : 2 minutes.

La malade est ramenée à son domicile, très mal, une transfusion est faite pour le voyage.

Mais les jours suivants l'amélioration se dessine à nouveau.

Le 4 décembre 1948 : hémogramme :

Polyneutro : 40 % ; cellules souches : 8 % ; lymphoblastes 2 % ; lymphocytes : 50 %.

Le 11 décembre 1948 : hémogramme :

Polyneutro : 50 % ; monocytes : 4 % ; cellules souches : 5 % ; lymphoblastes : 4 % ; lymphocytes : 37 %.

Le 27 décembre 1948 : l'état général s'est relevé. L'alimentation est excellente. Plus de purpura, ni hémorragies, ni splénonégalie. La malade se lève, marche et n'éprouve plus de fatigue. Au niveau du fond d'œil : pas de nouvelles hémorragies, résorption des anciennes.

Examen hématologique :

Numération globulaire : hématies : 3.700.000 ; leucocytes : 5.400.

Hémogramme : polyneutro : 76 % ; éosino : 0,5 % ; monocytes : 2 % ; lymphoblastes : 0,5 % ; lymphocytes : 21 %.

Taux de l'hémoglobine : 80 %. Valeur globulaire : 1,08. Plaquettes : 300.000 au mm³.

Temps de saignement : 7 minutes. Temps de coagulation : 11 minutes.

Rémission de 1 mois : l'amélioration clinique se maintient pendant le mois de janvier.

Mais fin janvier, un myélogramme pratiqué à Paris, montre une moëlle d'une richesse cellulaire extrême représentée

presque uniquement par des lymphocytes d'aspect malin dont un petit nombre présente des nucléoles.

Rechute clinique début février 1949 : après une nouvelle aggravation et reprise de tous les symptômes initiaux. La malade entre à l'Hôtel Dieu à Paris dans le service du Docteur Layani. Plusieurs transfusions et une autre exsanguino-transfusion ne donnent aucun résultat durable. La patiente est très mal, très anémiée et présente de nouvelles hémorragies rétiniennes, elle est ramenée couchée à son domicile.

La mort survient le 27 mars, dans un état de cachexie et d'anémie profondes : masses leucémiques pseudo-tumorales dans la cavité abdominale, algies multiples. Leucémides cutanées profuses. Clocher thermique terminal à 41°,8.

3. — Analyse de ces observations de rémissions thérapeutiques

L'étude de ces vingt observations nous permet d'affirmer le rôle de la transfusion sanguine dans la génèse des rémissions de la leucose pour 3 *raisons principales :*

1. — En premier lieu, le nombre de rémissions dans des leucoses traitées par la transfusion sanguine (20 cas) est beaucoup plus grand que celui des rémissions spontanées (6 observations seulement).

2. — Deuxièmement, dans la majorité des cas, et à quelques exceptions près, il existe une correspondance entre la quantité de sang injecté et la durée et l'importance de la rémission. L'exsanguino-transfusion marque un très net progrès sur la transfusion sanguine ordinaire.

3. — Enfin et surtout dans la plupart des observations on relève un rapport entre la date de la transfusion et le début des améliorations clinique et hématologique.

La publication de MM. Bessis et Bernard (6) est à cet égard très démonstrative :

La première exsanguino-transfusion pratiquée sauve la vie du malade, la deuxième provoque une amélioration clinique considérable et une amélioration sanguine notable, la troisième enfin crée la rémission complète.

De même Laubry, Marchal et Dany (31) décrivent l'évo-

lution d'une leucose maligne qui présente 6 ondes thermiques d'une durée variant de 10 à 20 jours suivies chacunes de périodes de détente provoquées par de petites transfusions.

Quel est le mode d'action des transfusions sanguines ?

Nous pouvons affirmer que la transfusion sanguine n'a pas uniquement un rôle passif (rôle palliatif de remplacement) elle jouit également d'un pouvoir actif antileucosique : la progressivité de l'amélioration clinique et surtout de l'amélioration hématologique qui se poursuit lentement jusqu'à la rémission complète le prouvent. Dans l'observation de M. le Professeur Sorel, ces 2 actions passive et active sont très nettement dissociées.

Quel est le mécanisme de cette action antileucosique ?

On ne peut émettre que des hypothèses.

Le sang étranger apporterait des substances utiles antileucosiques qui pourraient être :

— soit des anticorps antileucosiques si la leucose maligne est de nature infectieuse ;

— soit des principes de maturation (Schwind (47) si elle est de nature carentielle.

Enfin, dans le cas de l'exsanguino-transfusion il y aurait une soustraction de leucoblastes et de principes nocifs du plasma leucémique.

CHAPITRE IV

RÉSERVES SUR LE ROLE DE LA TRANSFUSION HYPOTHÈSES SUR LES FORMES ÉVOLUTIVES DE LA LEUCOSE MALIGNE

Nous devons faire des réserves sur le rôle de la transfusion sanguine.

1. — Elle est loin d'avoir des effets constants, le nombre des rémissions observées est bien faible si on le compare à la multitude de cas où la transfusion sanguine n'a eu aucun effet : Croizat, Revol, Viallet et Morel (11) qui avaient traité 11 leucosiques par des perfusions sanguines répétées n'observèrent une rémission complète de courte durée que dans un cas, 5 d'entre-eux ne bénéficièrent que d'une amélioration passagère de leur état général et de leur anémie (rôle palliatif de la transfusion), les 6 derniers enfin, ne retirèrent aucun avantage de cette thérapeutique.

2. — Dans la règle, elle se révèle impuissante lors de la rechute. Dans presque toutes les observations que nous avons étudiées la rechute fut fatale malgré la transfusion. Nous n'avons relevé que trois exceptions dans les publications de Whitby et Christie, Piercé et Moeschlin où les malades eurent plusieurs rechutes, mais, dans ces cas là aussi, la der-

nière poussée ne fut pas influencée par la transfusion. L'exsanguino-transfusion elle-même se montre sans effets (cas du Professeur Sorel).

3. — Dans plusieurs cas, l'amélioration clinique ne suivit la transfusion qu'après un délai trop long et parfois même après qu'une aggravation passagère ait été observée :

Chez la malade de Paroulek (41), 2 transfusions sanguines furent pratiquées le 1er et le 6 mai, une phase d'aggravation avec fièvre, arthralgies et rhinopharyngite eut lieu le 23 mai, la rémission clinique ne fut complète que le 6 juin.

Dans l'observation de Flinn (19), une période de 1 mois et demi s'écoula entre la date de la transfusion et celle de l'amélioration clinique, il en est de même dans le cas de Marcus (35).

4. — Enfin l'existence de rémissions spontanées est indéniable et certainement moins exceptionnelle que le si petit nombre d'observations publiées dans la littérature, pourrait le faire croire, car, autrefois, alors que la leucémie aiguë était considérée comme une affection irrémédiablement progressive à évolution irreversible, la constatation d'une rémission pouvait suffire pour infirmer le diagnostic de leucose. C'est pourquoi plusieurs cas qualifiés de « simple réaction leucémoïde » parce qu'une rémission s'était produite, ressortissent en réalité à la leucose maligne. Citons comme exemple l'observation de Dustin (17) où cet auteur déclare : « Il est impossible d'expliquer l'évolution générale de la maladie avec ses rémissions et ses rechutes par le diagnostic de leucémie même cryptique à moins de reviser la conception actuelle des leucémies ».

Les réserves que nous avons énoncées peuvent nous autoriser à diviser la leucose maligne en deux grandes formes évolutives jouissant à l'égard des transfusions sanguines d'une sensibilité très différente.

1. — *La leucose inexorablement progressive* qui entraîne rapidement la mort, quoi qu'on fasse. La transfusion ne peut avoir au mieux qu'une action passagère et incomplète, elle est incapable d'engendrer une rémission durable.

2. — *La leucose à évolution polyphasique*, mortelle certes, mais présentant spontanément entre les poussées, des période d'accalmie, de détente et exceptionnellement de rémission complète.

C'est dans cette forme que la transfusion et surtout l'exsanguino-transfusion joueraient un rôle important et seraient susceptibles de transformer une détente très légère en rémission complète durable. Elles ne feraient donc qu'encourager et compléter une tendance spontanée à l'amélioration en retardant la rechute et par là même en permettant une disparition complète des signes cliniques, puis des signes hématologiques de la maladie.

En ce qui concerne le myélogramme, la normalisation complète peut paraître plus contestable ; il est possible en effet qu'il persiste malgré tout des foyers leucosiques isolés et que la ponction n'explore qu'une zone apparemment saine.

Mais à cette première hypothèse, nous pourrions ajouter une deuxième : la leucose aiguë, maladie non univoque relèverait d'étiologies multiples ; la production de cellules embryonnaires ne serait qu'un mode de réaction des organes hématopoiétiques à des incitations morbides d'origines multiples et se révèlerait dans tous les cas d'une très haute gravité. Le terme de « Syndrome leucoblastique » nous paraîtrait alors plus justifié que celui de leucose aiguë.

On connaît déjà plusieurs états en dehors des leucoses malignes capables de produire de la leucoblastose (Bernard et Massé (4) :

— Leucoblastoses secondaires des syndromes hémolytiques ;

— Leucoblastoses médullaires de la tuberculose aiguë pseudo-leucémique qui est exceptionnelle ;

— Leucoblastoses médullaires des cancers, rares mais pouvant prêter à confusion comme chez un malade de Paul Chevallier où une leucoblastose sanguine et médullaire avait fait porter le diagnostic de leucose aiguë. Il s'agissait d'un épithélioma du rectum qui ne fit sa preuve que très tardivement

— Leucoblastoses des insuffisances médullaires.

La moëlle des agranulocytoses est en général très pauvre, mais assez fréquemment l'insuffisance médullaire se présente sous une forme dysplasique ou plastique et compte la leucoblastose médullaire parmi ses symptômes.

Pour Jean Bernard (3) le diagnostic différentiel de ces formes avec la leucose aiguë classique à forme leucopénique serait basé :

1° sur la différence des signes cliniques : il n'y aurait pas d'hypertrophie des organes hématopoiétiques dans les agranulocytoses ;

2° sur le degré de la leucoblastose qui est beaucoup plus marquée dans les leucoses ;

3° Sur l'évolution enfin : la leucoblastose médullaire leucosique tend à s'accentuer de ponction en ponction, tandis que la leucoblastose des insuffisances médullaires reste stationnaire ou régresse.

Mais la question se complique beaucoup du fait que l'on a pu observer des leucoses postaplasiques : à un premier épisode ayant l'allure d'une agranulocytose succède un stade de leucose aiguë.

Pour notre part, nous pouvons citer enfin plusieurs observations de leucoblastoses d'allure infectieuse dûes à des auteurs allemands et autrichiens où les tableaux cliniques et hématologiques appelaient le diagnostic de leucose aiguë, mais où l'absence d'anémie et surtout l'évolution vers la guérison ont fait rejeter ce diagnostic :

Hérz (24) :

Médecin de 27 ans. — Au point de vue clinique, tous les signes de leucémie aiguë : fièvre, angine nécrotique, gingivorragie, polyadénopathies, splénomégalie.

Sang : hématies : 4.500.000 ; leucocytes : 18.000 dont 50 % de myéloblastes.

Régression en 1 mois.

Deux ans après le malade est encore en bonne santé.

Schwarz (46) :

Jeune fille de 14 ans. — Au point de vue clinique : température à 40°, splénomégalie, polyadénopathies, mais ni hémorragies, ni angine.

Examen hématologique : hématies : 4.700.000 ; leucocytes : 16.000 dont 80 % de cellules mononuclées dont la moitié peut être considérée comme des myéloblastes.

Evolution vers la guérison.

Nyiri (39) :

Homme de 30 ans. — Fièvre à 40°, adénopathies, splénomégalie, stomatite.

Sang : 77.000 leucocytes dont 34 % de myéloblastes.

Evolution vers la guérison.

Nous pourrions ainsi diviser les leucoblastoses en 2 groupes :

1° *Le plus petit groupe représente les leucoblastoses dont l'étiologie est connue :* maladie hémolytique, tuberculose, cancer, agranulocytose de cause toxique.

2° *Le plus grand réunit les syndromes leucoblastiques d'étiologie inconnue* qui se présentent du point de vue évolutif en 3 catégories :

1. — *Les formes curables sont exceptionnelles :*

Bien que leur existence soit niée, nous pensons avec Sternberg (48) « qu'il est inadmissible d'assujettir la délimitation du cadre d'une maladie au fait qu'elle évolue vers la guérison ou qu'au contraire elle se termine par la mort ».

Les observations de Gloor et surtout de Decourt, André, Guillemin (santé parfaite depuis plus de 3 ans et demi) peuvent être considérées comme 2 cas de guérison de la leucose maligne.

Les observations de Herz, Schwartz et Nyiri offrent le tableau clinique d'affections sévères, hautement fébriles où l'hémogramme était constitué par une forte proportion de myéloblastes. Bien que l'absence d'anémie marquée et surtout l'évolution spontanée vers la guérison puissent infirmer le diagnostic de leucose aiguë, on peut les qualifier de syndromes leucoblastémiques curables d'étiologie inconnue.

2. — *Les formes à évolution polyphasique* favorablement influencées par la transfusion sanguine, présentant des détentes et des rémissions, mais incurables.

Ce sont les leucoses malignes à rémission.

3. — *Les formes progressives et mortelles* sans rémission, ce sont les plus fréquentes.

Elles représentent la leucémie aiguë des classiques.

CONCLUSION

La leucose maligne n'a pas toujours une marche aiguë et progressive ; elle peut présenter des détentes et des rémissions spontanées, mais ces rémissions qui coupent son évolution et retardent l'issue fatale sont beaucoup plus fréquentes, plus complètes et plus prolongées quand une thérapeutique par la transfusion sanguine et surtout à l'heure actuelle par l'exsanguino-transfusion est mise en œuvre.

Malheureusement, malgré le grand espoir que l'exsanguino-transfusion a fait naître récemment, l'influence de ce traitement, si difficile dans son application pratique est inconstante et passagère ; elle n'a pas vraiment un rôle curateur et ne peut que prolonger d'un temps plus ou moins long la vie des malades, sans éviter la récidive mortelle.

Toutefois, à l'heure actuelle, elle constitue le meilleur traitement de la leucose et mérite d'être pratiquée toutes les fois que les conditions matérielles le permettent. De plus, en modifiant l'évolution de la leucose maligne, elle permettra de mieux connaître cette affection et peut-être de déterminer son étiologie.

C'est cette connaissance des facteurs étiologiques qui permettra peut-être dans l'avenir, de découvrir un traitement efficace d'une maladie, jusqu'à ce jour inexorable.

Le Président de la Thèse, Vu : *P. le Doyen, l'Assesseur,*

SOREL BRUSTIER

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 29 *avril* 1949

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubertin (C.), Hebert (P.) et Reinert. — Leucolyse massive et passagère après une transfusion chez un leucémique. — *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1944, page 334.
2. Bénard (R.) et Mallarmé (J.). — Un cas d'érythroleucémie aiguë remarquablement transformé par le sang de conserve. — *Le sang*, 1946, p. 186.
3. Bernard (Jean). Le diagnostic et traitement des leucoses aiguës. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, p. 23 — p. 730, du 26 mars 1948.
4. Bernard (Jean) et Massé (N.-P.). — Les leucoblastoses médullaires non leucosiques. — *Le sang*, 1947, 18, page 234.
5. Bessis. — Substitution sanguine appliquée à la recherche médicale. — *Revue Hématologie*, tome 3, n° 2, 1948.
6. Bessis et Bernard. — Remarquables résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion d'un cas de leucémie aiguë. — *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1947, n° 28-29, p. 871.
7. Bessis et Bernard. — Les indications de l'exsanguino-transfusion en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né. — *Le Sang*, 1948, 1, p. 40.
8. Bosland (H.-G.). — Acute lymphatic leukemia with remission. — *Minnesota Medical*, 21, 500, juillet 1938.
9. Buhot. — Technique de l'exsanguino-transfusion. — *Revue d'Hématologie*, 1948, n° 1.
10. Cattan. — *B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1947, n°s 28-29, p. 876.

11. Croizat, Revol, Viallet, Morel. — Action remarquable des perfusions sanguines dans un cas de cryptoleucémie aiguë. — Normalisation passagère de la moëlle et du sang. — *Le Sang*, 1947, n° 18, p. 174.

12. Debré, Lamy et Thieffry. — Leucose aiguë de l'enfance. — *Arch. Fr. de Pédiatrie*., 1946, n° 2.

13. Decourt, André, Guillemin. — Anémie grave fébrile avec aspect de leucose aiguë traitée par la pénicilline associée à des T. S. répétées. Guérison apparente depuis 20 mois. — *Presse Médicale*, 1947, n° 33, p. 378.

14. Deklé (T.-A.) — Acute lymphatic leukemia report a case with recovery. — *Tri State M. J.*, 6, p. 1.355, sept. 1934.

15. Dreyfus (B.). — Les rémissions de la leucémie aiguë (sur le rôle et le mode d'action des T. S.). — *Revue Hématologie*, 1948, n° 1, p. 29.

16. Dreyfus (B.). Les rémissions de la leucémie aiguë. — *Le Sang*, 1948, n° 1, p. 35.

17. Dustin. — *Le Sang*, 1944, n° 6.

18. Fauvert, Mallarmé et Petit. — La « guérison » de la leucémie dite aiguë. — *Presse Médicale*, n° 25, p. 302, 24 avril 1948.

19. Flinn. — Acute lymphatic leukemia in child of 4 years with severe granulopenic phase preceding remission. — *Ann. Int. Méd.*, octobre 1935, 9, p. 458.

20. Forkner. — Spontanéous remissions and reported cures of leukemia. — *The chinese Med. Journal*, 52, 1, 1937.

21. Gloor. — Ein Fall von geheilter Myeloblasten leukâmie. — *München Med. Wochenschrift*, 1930, 77, p. 1.096.

22. Heinild et Schiodt. — Remission under Forlobet af Leukâemi. — *Ugeskrift for Laeger*, 1936, 50, p. 1.135.

23. Henning. — Beobachtung zur Pathogenese der akuten myeloblasten-leukamie. — *Deutsch arch. fur Klin. Med.* 1935, 178, p. 538.

24. Herz. — Infektionen mit leukâmischen Blutbild. — *Wien Klin. Wochenschrift*, 1926, 39.p. 835.

25. Jackson (H.), Parker, Robb et Curtiss. — Studies of diseases of the lymphoid and myeloid Tissues. — A

case of acute leukemia, with a five months remission. — *Folia haematologica*, 1931, 44, p. 30.

26. Jackson (H.). — The differential dianosis of agranulocytic angina from acute leukemia. — *Am Journal of Med. Sc.*, 1934 188, p. 604.
27. Jackson (H.). Acute leukemia with remissions. — *The Americ Journal of Cancer*. — 1936, 26, p. 194.
28. Kienle. — Akute Hâmocytoblastenleukâmie mit totaler remission und die diagnostiche Bedeutung der Sternalpunktion. — *Deutsche arch. Fur Klin. Med.*, 1942, 189, page 23.
29. Krepés - Broido. — Contribution à l'étude de la leucémie aiguë chez l'enfant. — *Thèse Paris*, 1945.
30. Lambin. — Recherches hématologiques sur la leucémie aiguë. — *Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique*, 1937, page 224.
31. Laubry, Marchal, Dany. — Un cas de L. A. à forme leucopénique et à évolution ondulante. — *Bull. et Mém. de la Sté Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1933, p. 1.273.
32. Lecène. — Un cas de chlorome de l'extrémité supérieure de l'humérus traité par résection étendue. — *Bull. et Mém. de la Sté Nationale de Chirurgie*, 1927, 53, p. 1.328
33. Ledieu, Baudelot, Brenet. — Anémie grave fébrile avec agranulocytose. Amélioration passagère par la pénicilline, terminaison par lymphoblastose aiguë. — *B. et M. de la Sté M. des Hôpitaux de Paris*, 1946, p. 150.
34. Mallarmé. — Etude d'ensemble sur les leucémies humaines dites aiguës. — 1947, 2, p. 60.
35. Marcus. — Complete temporary recovery of long duration in acute aleucemic myeloid leucemia. — *Journal of Laboratory and clin. Med.*, 1936, 21, p. 1.006.
36. Micheli et Penati. — Mielosi à decorso subacuto con fase di anemia e di agranulocitosi e con remissione transitoria. — *Giornale della R. academia di Medicina di Torino*, 1933, 96, p. 101.
37. Mœschlin. — Leucémies paramyéloblastiques subaiguës avec plusieurs rémissions de longues durées. — *Deutsch. archiv. fur Klin. Médizin*, 191-213, 1947.

38. Naegeli. — Blutkrankheiten ou Blutdiagnostik. Liepzig, 1912.
39. Nyiri. — *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1924, p. 507.
40. Olmer. — *Bulletin et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 27 février 1948, p. 285.
41. Paroulek (J.). — Septicémie agranulomyéloblastique guérie par des transfusions sanguines répétées. — *Arch. des Mal. du Cœur*, 1927, p. 648.
42. Pearce. — Acute lymphocytic leukemia recovery after intramuscular injections of hogspleen. — *Brit. Med. Journal*, 1930, 2, p. 282.
43. Pellegrini. — Casi di leucemia con remissione. — *Hæmatologia*, 1946, 28, p. 257.
44. Pierce. — Childhood leucemia. — *The Journal of pédiatrics*, 1936, 8, 66.
45. Rosenthal et Harris. — Leukemia its diagnosis and treatment. — *J. A. - M. A.*, 2 mars 1935, p. 702.
46. Schwartz. — Bludbild der akuten Leukamie mit Ausgang in Heilung. — *Wien Klin Wochenschrift*, 1924, 37, page 326.
47. Schwind. — Partial maturation of leukemic myeloblastes following fresh plasma transfusions. — *The Amer. Journal. of Med. Sc.*, 1947, 213, p. 170.
48. Sternberg. — *Wien Klin Wochenschrift*, 1924, p. 907.
49. Turck. — *Wien Klin Wochenschrift*, 1907, p. 399.
50. Weil et Isch Wall. — Guérison des stomaties ulcéreuses de la L. A. par le traitement novarsenobenzolé. — *Le Sang*, 1932, p. 698.
51. Whitby et Christie. — Monocytic leukemia. — *The Lancet*, 1935, 1, p. 180.
52. Wiener et Wexler. — *Jour. péd.* — Septembre 1946, n° 9, p. 1.016.

Impr. P. Julia, 2, rue Temponières — Toulouse